



REC'D 12 APR 2005
WIPO
PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 MARS 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

26bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cédex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livreVI
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: DATE DE DÉPÔT:	Pascale LE COUPANEC NONY & ASSOCIES 3 rue de Penthièvre 75008 PARIS France
Vos références pour ce dossier: PR75139/CR/PLC/sb	

1 NATURE DE LA DEMANDE		
Demande de brevet		
2 TITRE DE L'INVENTION		
Procédé utile pour caractériser la réactivité catalytique de catalyseur(s).		
3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE	Pays ou organisation	Date
		N°
4-1 DEMANDEUR		
Nom Rue Code postal et ville Pays Nationalité Forme juridique N° SIREN	NOVALYST DISCOVERY 23 rue du Loess 67200 STRASBOURG France France Société par actions simplifiée (SAS) 444 361 851	
5A MANDATAIRE		
Nom Prénom Qualité Cabinet ou Société Rue Code postal et ville N° de téléphone N° de télécopie Courrier électronique	LE COUPANEC Pascale CPI: 98-0402, Pas de pouvoir NONY & ASSOCIES 3 rue de Penthièvre 75008 PARIS 01 43 12 84 60 01 43 12 84 70 nony@nony.fr	
6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS		
Texte du brevet Dessins	Fichier électronique textebrevet.pdf dessins.pdf	Pages 16 6
Détails		
		D 12, R 3, AB 1 page 6, figures 6
7 MODE DE PAIEMENT		
Mode de paiement Numéro du compte client	Prélèvement du compte courant 1713	

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Etablissement immédiat

9 REDEVANCES JOINTES

	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt	EURO	0.00	1.00	0.00
063 Rapport de recherche (R.R.)	EURO	320.00	1.00	320.00
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	15.00	6.00	90.00
Total à acquitter	EURO			410.00

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

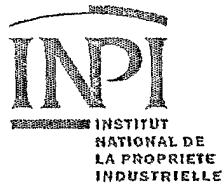
Signé par

Signataire: FR, Cabinet Nony et Autre, F.Tanty

Emetteur du certificat: DE, D-Trust GmbH, D-Trust for EPO 2.0

Fonction

NOVALYST DISCOVERY (Demandeur 1)



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

Réception électronique d'une soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou de certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été attribués automatiquement.

Demande de brevet : X
Demande de CU :

DATE DE RECEPTION	30 janvier 2004	
TYPE DE DEPOT	INPI (PARIS) - Dépôt électronique	Dépôt en ligne: X Dépôt sur support CD:
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0450175	
ATTRIBUE PAR L'INPI		
Vos références pour ce dossier	PR75139/CR/PLC/sb	

DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale	NOVALYST DISCOVERY
Nombre de demandeur(s)	1
Pays	FR

TITRE DE L'INVENTION

Procédé utile pour caractériser la réactivité catalytique de catalyseur(s).

DOCUMENTS ENVOYES

package-data.xml	Requetefr.PDF	fee-sheet.xml
Design.PDF	ValidLog.PDF	textebrevet.pdf
FR-office-specific-info.xml	application-body.xml	request.xml
dessins.pdf	indication-bio-deposit.xml	

EFFECTUE PAR

Effectué par:	F.Tanty
Date et heure de réception électronique:	30 janvier 2004 14:35:35
Empreinte officielle du dépôt	51:5C:88:CB:84:E1:05:45:1F:25:65:53:59:26:EA:A5:86:97:74:9C

/ INPI PARIS, Section Dépôt /

SIEGE SOCIAL
 INSTITUT 28 bis, rue de Saint Potersbourg
 NATIONAL DE 75000 PARIS cedex 08
 LA PROPRIETE Téléphone : 01 53 04 53 04
 INDUSTRIELLE Télécopie : 01 42 93 59 30

La présente invention concerne le domaine de la catalyse et vise notamment à proposer un procédé pour identifier une ou plusieurs nouvelles applications catalytiques d'un catalysateur et/ou sélectionner au moins un catalyseur parmi une librairie de catalyseurs pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique.

5

La synthèse organique par voie catalytique, et notamment par catalyse hétérogène, est une voie de synthèse particulièrement appréciée au niveau industriel. En effet, l'utilisation d'un catalyseur permet généralement d'accélérer la vitesse de réaction, d'abaisser la température réactionnelle et/ou d'en augmenter le rendement. De plus, les 10 catalyseurs hétérogènes, c'est-à-dire insolubles dans le milieu réactionnel par opposition aux catalyseurs dits homogènes, ont pour avantage significatif d'être facilement séparés des produits de réaction, à l'issue de la réaction chimique considérée.

Pour l'ensemble de ces raisons, la synthèse organique par voie catalytique représente donc une alternative avantageuse à la synthèse organique standard.

15 Malheureusement, le développement de ce mode de synthèse demeure aujourd'hui limité, principalement en raison d'une connaissance insuffisante des activités catalytiques potentielles des catalyseurs actuellement disponibles.

La présente invention a précisément pour objectif de proposer une méthode permettant d'accéder rapidement à de telles informations.

20 Plus précisément la présente invention concerne, selon un de ses aspects, un procédé pour sélectionner au moins un catalyseur, notamment parmi une librairie de catalyseurs, pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

a) tester l'activité catalytique d'un premier catalyseur appartenant à ladite librairie de catalyseurs vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composé à transformer au moins une sonde de réactivité comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir selon ladite transformation chimique,

25 b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

30 c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur de ladite librairie, et

d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à caractériser au moins un catalyseur possédant la réactivité requise vis-à-vis de ladite transformation chimique.

Au sens de la présente invention, le terme "réactivité" englobe les notions d'activité et de défaut d'activité. Par exemple, la réactivité d'un catalyseur peut se traduire par une augmentation du rendement de la transformation chimique considérée, mais également par la manifestation d'un défaut d'activité qui peut être pour sa part intéressant sur le plan de la sélectivité pour une réaction catalytique.

Selon une variante de l'invention, le milieu réactionnel contient au moins deux types de sondes de réactivité, chaque type de sondes comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un motif présent sur l'autre type de sondes selon une transformation chimique.

Selon une autre variante de l'invention, chaque sonde est dotée d'un système de marquage qui lui est spécifique ou non. Auquel cas, toute réaction intervenant entre au moins deux sondes aura pour effet de conduire à la formation d'un composé intégrant leurs marqueurs respectifs.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne un procédé pour caractériser au moins une application catalytique d'un catalyseur caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

a) tester l'activité catalytique d'un premier catalyseur vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer, une série de sondes de réactivité, chaque sonde étant différente l'une de l'autre et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un autre motif présent sur une sonde distincte ou non,

b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur,

d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à distinguer le cas échéant des données communes à un grand nombre de milieux réactionnels, les données plus particulièrement spécifiques à chaque analyse réalisée selon l'étape b),

e) caractériser le ou les composés correspondants à ces données spécifiques, et

f) qualifier et/ou quantifier la réactivité catalytique du ou des catalyseur(s) correspondant(s).

Les réactions susceptibles d'intervenir dans le procédé selon l'invention englobent les réactions d'hétérocouplages, c'est-à-dire résultant de la réaction d'un motif réactionnel présent sur une première sonde avec un motif réactionnel présent sur une seconde sonde, ainsi que les réactions d'homocouplages issues de la réaction des deux motifs réactionnels portés par deux sondes identiques ou encore la même sonde.

De même, les réactions considérées selon l'invention peuvent impliquer la présence de co-réactifs à l'image par exemple du monoxyde de carbone, susceptible 10 d'initier, voire de participer aux couplages recherchés.

Dans une variante privilégiée de l'invention, les sondes de réactivité, réunies dans la série considérée pour le test catalytique, sont chacune associées à un système de marquage permettant de les distinguer les unes des autres. Cette discrimination entre les sondes peut être obtenue à travers la nature de leur marqueur respectif ou par le poids de 15 leur combinaison spécifique sonde-marqueur. Quelle que soit l'option considérée, l'étape b) visant à analyser le milieu réactionnel ayant subi le test catalytique, comprend la détection de l'ensemble des combinaisons sonde-système de marquage obtenues à l'issue de l'étape a) et l'étape d) comprend la caractérisation des données communes par la détection de ces combinaisons.

20

Selon un mode de réalisation particulier, la méthode selon l'invention est au moins en partie réalisée par l'intermédiaire d'un système informatique.

En particulier, la librairie de catalyseurs de même que les données d'analyse acquises pour chaque catalyseur vis-à-vis d'une sonde ou série de sondes de réactivité 25 donnée, peuvent être enregistrées sur un support informatique et/ou la comparaison des données à l'étape d) peut s'effectuer par l'intermédiaire d'un outil informatique.

Ainsi, la présente invention concerne également, selon un autre de ses aspects, un système informatique utile pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'invention caractérisé en ce qu'il comporte au moins un serveur informatique agencé pour :

30 a) archiver pour chaque catalyseur testé selon un procédé de l'invention, l'ensemble des données acquises lors de l'analyse du milieu réactionnel correspondant,

b) comparer les données archivées pour l'ensemble des catalyseurs testés en vue de caractériser des réactivités catalytiques spécifiques, et

c) archiver les réactivités spécifiques détectées selon l'étape b).

Les différents objets de l'invention seront plus particulièrement définis ci-

5 après.

Au sens de la présente invention, on entend désigner par :

« activité catalytique », la capacité d'un catalyseur à intervenir au niveau d'une réaction chimique ou biologique. Généralement, un catalyseur est considéré actif, au sens de la présente invention, lorsqu'il permet d'obtenir un ou plusieurs nouveaux composés, 10 d'accroître significativement le rendement de formation d'un composé nouveau ou déjà connu, et/ou d'induire une sélectivité originale. Comme précisé précédemment, cette activité catalytique peut également se traduire par un défaut d'activité pour la transformation chimique d'un motif réactionnel et être précisément intéressante à ce titre.

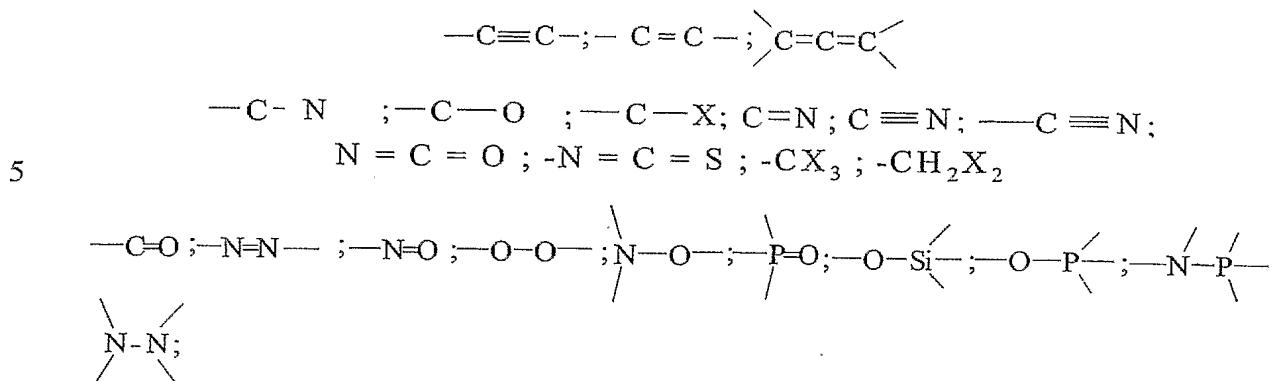
- « transformation », une réaction localisée au niveau d'un motif réactionnel.

15 Ce terme englobe tout type de réaction, à savoir transformation, couplage ou dissociation, dans la mesure où elle est localisée au niveau d'un motif réactionnel. A titre illustratif et non limitatif des transformations susceptibles d'être réalisées selon l'invention, on peut notamment citer les transformations suivantes : formation de liaisons C – C ; C = C ; C ≡ C ; C = N ; C – N ; cycloaddition et/ou réaction d'insertion.

20 - « composé », toute entité, à savoir composé ou sonde de réactivité, possédant au moins un motif réactionnel susceptible d'être transformé chimiquement ou biologiquement en présence d'un catalyseur,

- « motif réactionnel », un motif représentant au moins une fonction ou liaison susceptible d'être transformée chimiquement ou biologiquement. Ce motif peut 25 notamment être constitué par une liaison saturée d'un atome de carbone avec au moins un atome d'halogène et/ou un hétéroatome, ou une liaison insaturée entre deux atomes de carbone, entre un atome de carbone et au moins un hétéroatome ou entre deux hétéroatomes, identiques ou différents. Plus précisément, les liaisons insaturées entre deux atomes de carbone peuvent être des liaisons hydrocarbonées Csp de type alcynique, ou 30 Csp2 de type alcénique. Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous le terme de « hétéroatome », un atome d'azote, d'oxygène, de soufre, de phosphore ou de silicium.

A titre représentatif et non limitatif de motifs réactionnels, on peut notamment citer les motifs suivants :



avec X représentant un atome d'halogène.

10 Sondes de réactivité

Elles figurent d'une manière générale des modèles de composés chimiques. Pour se faire, elles possèdent dans leur structure au moins un motif réactionnel susceptible d'être transformé selon une réaction chimique ou biologique catalytique et notamment pouvant être choisi parmi ceux cités précédemment.

15 Lorsque la méthode selon l'invention vise plus particulièrement à caractériser l'efficacité d'un ou plusieurs catalyseurs pour une transformation donnée, les sondes de réactivité plus particulièrement retenues, possèdent avantageusement au moins un motif réactionnel connu pour être particulièrement réactif lors de ladite réaction.

20 Généralement, les sondes de réactivité considérées selon l'invention, se distinguent entre elles par la nature des motifs réactionnels les constituant. Une série de sondes, au sens de l'invention comprend au moins trois, en particulier au moins cinq, voire plus de sondes différentes.

25 Chaque sonde de réactivité peut comprendre jusqu'à trois motifs réactionnels susceptibles de réagir lors d'une réaction catalytique, mais de préférence comprend un motif unique.

En figure 1 sont représentées deux types de sondes de réactivité, l'une possédant le motif réactionnel bromoarène et l'autre le motif réactionnel alcyne. Sont

également représentées sur cette figure les structures des molécules susceptibles d'être obtenues à partir de ces sondes.

Ces sondes de réactivité peuvent être naturelles ou synthétiques. Bien entendu, leur synthèse relève de la compétence de l'homme de l'art. Les sondes sont compatibles 5 avec un grand nombre de réactions.

Comme précisé précédemment, chacune de ces sondes est avantageusement affectée d'un système de marquage qui lui est spécifique ou non. Ce système de marquage est notamment sélectionné en fonction du mode de détection c'est-à-dire de la méthode d'analyse retenue et est plus particulièrement défini ci-après.

10 D'une manière générale, le système de marquage est sélectionné de manière à permettre la caractérisation rapide de toute interaction d'au moins deux motifs réactionnels, présents sur deux sondes de réactivité de même nature ou non.

Selon une première variante, cette distinction peut être fondée sur une 15 différence du poids moléculaire entre les sondes marquées sous réserve bien entendu que la méthode analytique retenue repose sur une détection des poids moléculaires. Dans ce cas, le système de marquage retenu peut être le même pour plusieurs sondes de réactivité de poids moléculaires différents.

En figure 2 sont représentées les deux sondes de réactivité de la figure 1 20 associées à un même système de marquage. On peut constater que ce système de marquage permet de distinguer par leur poids moléculaire, les produits susceptibles d'être obtenus à partir de ces sondes.

Selon une seconde variante, chaque sonde peut posséder un système de marquage qui lui est spécifique. Dans ce cas, la caractérisation d'un composé possédant 25 dans sa structure deux marqueurs différents, permet rapidement d'identifier la nature des deux sondes ayant interagi et de caractériser ainsi le type de réaction catalytique intervenue et/ou d'apprécier le degré de réactivité du catalyseur testé.

En ce qui concerne le mode d'analyse retenu, il peut s'agir de tout mode 30 d'analyse conventionnel sous réserve que celui-ci possède un pouvoir discriminatoire à l'égard de l'ensemble ou du moins le plus grand nombre de composés susceptibles d'être présents dans le milieu réactionnel à l'issue du test catalytique.

Il peut notamment s'agir d'une technique de détection relevant d'une analyse par spectrométrie de masse, par résonance magnétique nucléaire (RMN), par Infra-Rouge, par Ultra-Violets, par fluorescence, par rayons X, par voie électrochimique ou encore d'un couplage d'au moins deux de ces méthodes analytiques.

5 Dans le cadre de la présente invention, la méthode d'analyse plus particulièrement retenue, implique la mise en œuvre de la spectrométrie de masse.

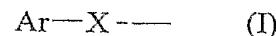
La spectrométrie de masse est particulièrement avantageuse dans la mesure où elle permet à la fois de détecter et d'identifier l'ensemble des composés présents dans le milieu réactionnel à l'issu du test catalytique. Plus précisément, elle permet la 10 caractérisation de chacun des composés par leur rapport masse/charge, couplée ou non à une autre technique de détection. Enfin, comme précisé précédemment, elle est compatible avec l'utilisation d'un même système de marquage sur les différentes sondes destinées à réagir sous réserve que chaque combinaison sonde-système de marquage possède un poids moléculaire significativement différent.

15 De nombreuses méthodes basées sur la spectrométrie de masse pour l'analyse d'effluent sont déjà connues. N'importe quel type de spectrométrie de masse qui est capable d'analyser, directement ou indirectement, les composés présents dans un milieu réactionnel peut être utilisé comme par exemple la spectrométrie de masse par électrospray (ESI), la ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI) et la photo-ionisation à 20 pression atmosphérique (APPI).

La technique APPI s'avère particulièrement avantageuse dans le cadre de la présente invention en raison de sa chimiosélectivité. Cette technique repose sur une méthode selon laquelle des ions moléculaires sont formés directement à partir d'une solution par ionisation photochimique.

25 Afin d'améliorer la sensibilité de cette méthode d'analyse, il est avantageux de procéder à une dérivatisation des sondes de réactivité. Cette dérivatisation consiste à établir un lien covalent entre chaque sonde et un ligand spécifique que l'on peut encore qualifier de marqueur. Ce ligand est choisi d'une part pour son inertie lors du test catalytique et d'autre part sa faculté à se photo-ioniser très facilement lors de la réalisation de la 30 spectrométrie de masse.

Convient tout particulièrement à l'invention la technique de dérivatisation consistant à mettre en œuvre à titre de marqueur un ligand de formule générale I :

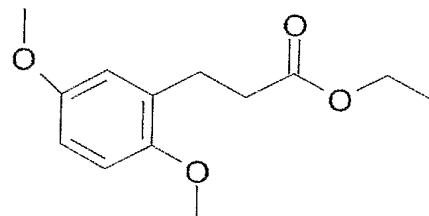


avec :

- Ar représentant un groupement aryle condensé ou non et pouvant comprendre un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, ledit groupement pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement alkoxy en C₁-C₅, et/ou groupement phénoxy,
- X représentant une chaîne alkyle en C₁ à C₁₅ pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou fonction cétonique, et le cas échéant substituée, ou dérivé ou analogue de celui-ci.

10 La figure 3 décrit quelques ligands de formule générale I.

Chaque composé de formule générale I peut être caractérisé par une sensibilité différente à la technique d'analyse retenue. Dans ce cas, il peut être opéré au préalable à une sélection du système de marquage le plus sensible. La figure 3 rend précisément compte de cette différence de sensibilité et révèle le composé de formule



15

comme particulièrement intéressant pour l'analyse par spectrométrie de masse.

Dans le cadre de la présente invention, chacune des sondes composant la série retenue pour la réalisation du test catalytique est avantageusement dérivatisée à l'aide d'un composé de formule générale (I) identique ou différent.

20 Ce type de dérivation est particulièrement avantageux en terme de système de marquage, notamment pour les raisons suivantes.

A l'issue du test catalytique, le milieu réactionnel, peut contenir des composés découlant d'une interaction entre deux motifs réactionnels dit encore couplage de type dimère, c'est-à-dire fonctionnalisés par deux ligands distincts, de type couplage trimère, 25 c'est-à-dire fonctionnalisés par trois ligands distincts etc. Par simple lecture des données d'analyses acquises par spectrométrie de masse, on peut d'une part distinguer rapidement les données se rapportant à des monocomposés, correspondant notamment aux sondes de réactivité de départ, des données relatives à des composés dits dimères, trimères.... et donc

rapidement qualifier les types de composés obtenus lors du test catalytique. En outre, on peut également, dans chacune des catégories de données précisées précédemment, caractériser la nature des sondes ayant interagi.

On peut toutefois envisager d'autres types de marquage, reposant sur des interactions marqueur/ligand spécifiques à l'image des couples anticorps/antigène, et agent fluorescent/quencheur de fluorescence. Ainsi, de nombreux systèmes utilisés dans le domaine de la biologie notamment dans les techniques d'immunodosages peuvent, le cas échéant, être utilisés dans le cadre de la présente invention. Ce choix de marqueurs, implique toutefois de disposer d'un couple marqueur/ligand spécifique à chaque sonde de réactivité et par ailleurs nécessite une logistique en terme d'analyse plus lourde pour une sensibilité pouvant être plus réduite.

Selon une variante particulière de l'invention, un dispositif de détection par spectrométrie de masse est couplé en amont à un dispositif de chromatographie. Ce dispositif, notamment de chromatographie liquide d'affinité ou d'exclusion, dispose d'au moins une colonne de chromatographie dans laquelle est fait circulé de part et d'autre, le cas échéant à l'état dilué avec un éluant, le milieu réactionnel ayant subi le test catalytique et dont on cherche à caractériser la composition.

A l'issue de chaque analyse, les données obtenues pour chacun des tests catalytiques sont archivées et comparées à celles obtenues avec les autres catalyseurs testés. Cette comparaison peut être réalisée par simple lecture de l'ensemble des résultats. Toutefois pour des raisons de rapidité et de fiabilité, une lecture comparative à l'aide d'un outil informatique est privilégiée. Cette analyse comparative vise à identifier les données plus particulièrement spécifiques à un nombre réduit de voire à un unique test(s) catalytique(s). Une donnée est dite spécifique lorsqu'elle est obtenue seulement pour un nombre réduit de réactions catalytiques, voire une unique réaction, ou encore lorsqu'elle est obtenue avec une sélectivité très différente de celles observées pour les autres tests catalytiques. Cette sélectivité peut se traduire par une surexpression du composé qui lui est associée ou à l'inverse une sous expression de celui-ci.

Cette caractérisation peut notamment être effectuée par superposition des données de l'ensemble des tests catalytiques, avec un mode d'indexation adapté pour distinguer les données possédant l'occurrence la plus faible ou à l'inverse, l'occurrence la

plus importante. Chaque donnée caractérisant un unique composé, il est ensuite possible de procéder à l'isolement et l'identification du composé associé notamment à l'aide des méthodes analytiques standard.

Catalyseurs

5 Les catalyseurs, considérés selon l'invention, peuvent être de nature chimique, organique ou inorganique, et notamment de nature organométallique, ou encore biologique à l'image des protéines, cellules ou enzymes.

Il peut s'agir de tous les catalyseurs utilisables en synthèse catalytique homogène ou hétérogène.

10 Les catalyseurs de conversion chimique comprennent la plupart des éléments du tableau périodique et sont solides d'une manière générale dans les conditions usuelles de réaction.

Ces catalyseurs peuvent être testés isolément ou sous forme de combinaisons.

15 Ces catalyseurs peuvent également être sous une forme supportée. Le type de support peut être choisi parmi des argiles inertes, des zéolithes, des céramiques, du carbone ou un matériau organique inerte. Il peut également s'agir d'oxydes métalliques à l'image de Al_2O_3 . Ces supports peuvent être mis en œuvre sous des formes solides diverses comme par exemple nids d'abeilles, particules ou réseaux.

20 A titre illustratif et non limitatif de ces catalyseurs, on peut notamment citer les catalyseurs à base de bismuth, étain, nickel, rhodium, palladium, ruthénium, titane, zirconium, iridium, cuivre, cobalt, rhodium, zinc, platine et de terres rares.

Une librairie de catalyseurs comprend généralement plusieurs centaines de catalyseurs.

25 Cette librairie de catalyseurs peut être avantageusement enregistrée sur un support informatique.

Conditions réactionnelles

Les conditions réactionnelles de base sont généralement celles classiquement utilisées pour une réaction chimique ou biologique considérée. Elles imposent généralement le choix d'un milieu solvant, de son degré de dilution, des co-réactifs, d'une température d'une pression et/ou du pH du milieu réactionnel.

Au sens de la présente invention, « co-réactif » désigne tout composé qui de part sa présence dans le milieu réactionnel est susceptible de participer à la réaction,

comme le monoxyde de carbone par exemple, d'affecter le rendement et/ou la sélectivité de la réaction. Il peut notamment s'agir d'un composé acide, basique, d'un métal chélatant.

L'invention pourra être mieux comprise à la lecture de l'exemple qui suit et des
5 figures annexées.

FIGURES

- la figure 1 illustre la réaction testée en exemple ci-après, et précise les
10 sondes utilisées sous formes non marquées et l'ensemble des produits possibles,
- la figure 2 illustre la réaction testée en exemple ci-après, et précise les sondes utilisées sous formes marquées et l'ensemble des produits possibles,
- la figure 3 illustre l'influence de la structure des marqueurs sur leur coefficient de réponse en analyse par spectrométrie de masse APPI,
- 15 - la figure 4 montre une analyse directe du brut réactionnel obtenu avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$,
- la figure 5 montre l'analyse du brut réactionnel obtenu avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,
- la figure 6 est une figure témoin.

20

EXEMPLE

Le procédé selon l'invention a été mis en œuvre pour sélectionner entre le
25 catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, le catalyseur le plus actif pour obtenir la condensation des deux sondes de réactivité représentées en figure 1. Le protocole suivi pour réaliser cette réaction de condensation est le suivant :

A un mélange de CuI (0,0075 mmol) et de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,015 mmol) dans l'acétonitrile (4 ml) est ajoutée la triéthylamine (2,3 mmol). Les deux
30 sondes de réactivité, à savoir le bromoarène et l'alcyne sont ensuite additionnées goutte à goutte à température ambiante à raison de 0,77 mmol chacune. Le mélange réactionnel est dégazé plusieurs fois à l'argon puis porté à reflux.

Après 12 heures de réaction, 10 microlitres du milieu sont dilués dans du méthanol (35 ml) et analysés sans purification par spectrométrie de masse à l'aide d'un spectrogramme MSD de chez Agilent équipé d'une source APPI et d'un détecteur simple quadripôle.

5 La figure 4 rend compte de l'analyse du brut réactionnel obtenue avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. On note la présence de deux produits de couplage dans un rapport 85/15 dont le produit attendu en plus forte proportion. On observe également la consommation du substrat intervenant dans la formation de deux produits et un reste du substrat n'intervenant que dans la formation d'un produit.

10 Par opposition, la figure 5 qui se rapporte à l'analyse du brut réactionnel obtenu avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_n$, montre que ce second catalyseur ne conduit à la formation que de très faibles quantités de produits.

15 Enfin, la figure 6 relative à l'analyse du milieu réactionnel obtenu avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ mis en présence des deux sondes non munies du système de marquage, révèle que le spectre d'analyse est plus dense et que son déchiffrage est par conséquent plus difficile.

20 Ces résultats corrèlent avec ceux obtenus par analyse classique (HPLC). Ils démontrent la rapidité d'obtention et la précision des résultats obtenus par le procédé selon l'invention pour l'analyse rapide de librairies de bruts réactionnels et la détection des composés formés par combinaison de groupements réactifs.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour sélectionner au moins un catalyseur parmi une librairie de catalyseurs pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

5 a) tester, l'activité catalytique d'un premier catalyseur appartenant à ladite librairie de catalyseurs vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer au moins une sonde de réactivité comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir selon ladite transformation chimique,

10 b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

15 c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur de ladite librairie,

15 d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à caractériser au moins un catalyseur possédant la réactivité requise vis-à-vis de ladite transformation chimique.

20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu réactionnel contient au moins deux types de sondes de réactivité, chaque type de sonde comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un motif présent sur l'autre type de sonde selon ladite transformation chimique.

20 3. Procédé pour caractériser au moins une application catalytique d'un catalyseur caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

25 a) tester l'activité catalytique d'un premier catalyseur vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer une série de sondes de réactivité, chaque sonde étant différente l'une de l'autre et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un autre motif présent sur une sonde distincte ou non,

25 b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,

25 c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur,

30 d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à distinguer des données communes, les données spécifiques à chaque analyse réalisée selon l'étape b),

REVENDICATIONS

1. Procédé pour sélectionner au moins un catalyseur parmi une librairie de catalyseurs pour sa réactivité à l'égard d'une transformation chimique caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

- 5 a) tester, l'activité catalytique d'un premier catalyseur appartenant à ladite librairie de catalyseurs vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer au moins une sonde de réactivité comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir selon ladite transformation chimique,
- 10 b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,
- 15 c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur de ladite librairie,
- 15 d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à caractériser au moins un catalyseur possédant la réactivité requise vis-à-vis de ladite transformation chimique.

20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu réactionnel contient au moins deux types de sondes de réactivité, chaque type de sonde comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un motif présent sur l'autre type de sonde selon ladite transformation chimique.

25 3. Procédé pour caractériser au moins une application catalytique d'un catalyseur caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

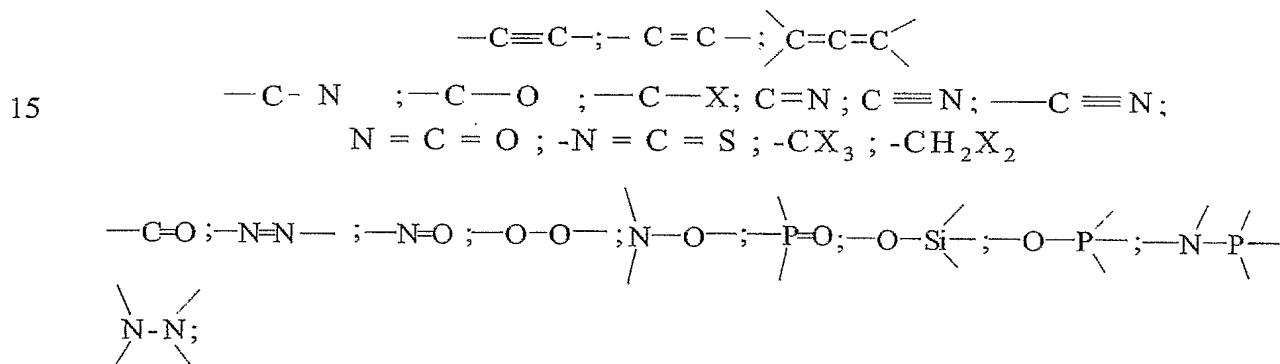
- 25 a) tester l'activité catalytique d'un premier catalyseur vis-à-vis d'un milieu réactionnel contenant à titre de composés à transformer une série de sondes de réactivité, chaque sonde étant différente l'une de l'autre et comprenant au moins un motif réactionnel susceptible de réagir avec au moins un autre motif présent sur une sonde distincte ou non,
- 30 b) analyser, à l'issue dudit test catalytique, ledit milieu réactionnel de manière à caractériser qualitativement et/ou quantitativement, les composés formés,
- 30 c) répéter les étapes a) et b) pour au moins un autre catalyseur,
- 30 d) comparer les résultats d'analyses obtenus pour chaque catalyseur de manière à distinguer des données communes, les données spécifiques à chaque analyse réalisée selon l'étape b),

e) caractériser le ou les composés correspondants à ces données spécifiques, et
f) qualifier et/ou quantifier la réactivité catalytique du ou des catalyseur(s)
correspondant(s).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
5 caractérisé en ce que chaque sonde possède un unique motif réactionnel.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisé en ce qu'un motif réactionnel est constitué par une liaison saturée d'un atome
de carbone avec au moins un atome d'halogène et/ou un hétéroatome ou une liaison
insaturée entre deux atomes de carbone, entre un atome de carbone et au moins un
10 hétéroatome ou entre deux hétéroatomes identiques ou différents.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisé en ce que le motif réactionnel est choisi parmi :



avec X représentant un atome d'halogène.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
20 caractérisé en ce que chaque sonde est dotée d'un système de marquage.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisé en ce que chaque sonde est dérivatisée à l'aide d'un ligand.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le ligand est un
composé de formule générale I :



avec :

- Ar représentant un groupement aryle condensé ou non et pouvant comprendre un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, ledit

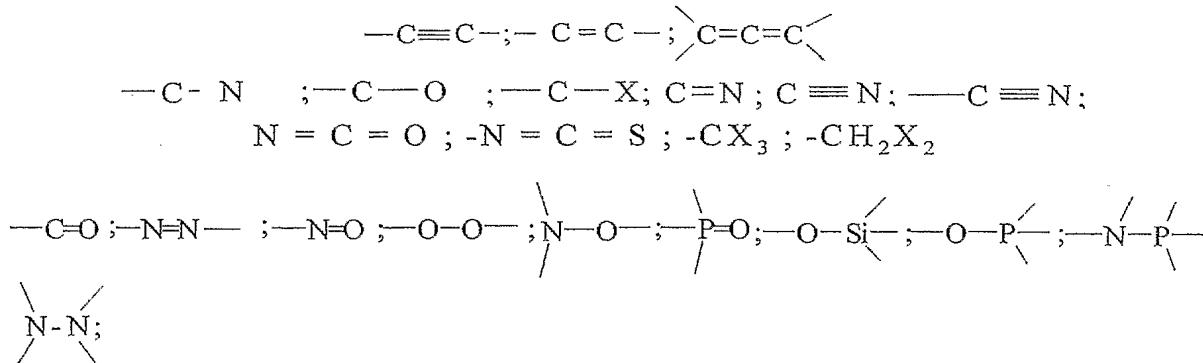
e) caractériser le ou les composés correspondants à ces données spécifiques, et

f) qualifier et/ou quantifier la réactivité catalytique du ou des catalyseur(s) correspondant(s).

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque sonde possède un unique motif réactionnel.

10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'un motif réactionnel est constitué par une liaison saturée d'un atome de carbone avec au moins un atome d'halogène et/ou un hétéroatome ou une liaison insaturée entre deux atomes de carbone, entre un atome de carbone et au moins un hétéroatome ou entre deux hétéroatomes identiques ou différents.

15 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le motif réactionnel est choisi parmi :



avec X représentant un atome d'halogène.

20 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque sonde est dotée d'un système de marquage.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque sonde est dérivatisée à l'aide d'un ligand.

25 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le ligand est un composé de formule générale I :



avec :

groupement pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement alkoxy en C₁-C₅, et/ou groupement phénoxy,

- X représentant une chaîne alkyle en C₁ à C₁₅ pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou fonction cétonique et le cas échéant substituée,

5 ou dérivé ou analogue de celui-ci.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que chaque sonde est dotée d'un système de marquage qui lui est spécifique.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que les combinaisons sonde-système de marquage mises en présence se distinguent par 10 leur poids moléculaire.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'elles portent le même système de marquage.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'analyse en étape b) est réalisée par spectrométrie de masse.

15 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il s'agit de la technique APPI.

15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que le spectromètre de masse est couplé à un dispositif de chromatographie.

20 16. Système informatique utile pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un serveur informatique agencé pour :

a) archiver pour chaque catalyseur testé selon ledit procédé, l'ensemble des données acquises lors de l'analyse du milieu réactionnel correspondant,

25 b) comparer les données archivées pour l'ensemble des catalyseurs testés en vue de caractériser des réactivités catalytiques spécifiques, et

c) archiver les réactivités spécifiques détectées selon l'étape b).

- Ar représentant un groupement aryle condensé ou non et pouvant comprendre un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, ledit groupement pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement alkoxy en C₁-C₅, et/ou groupement phénoxy,

5 - X représentant une chaîne alkyle en C₁ à C₁₅ pouvant être interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou fonction cétonique et le cas échéant substituée, ou dérivé ou analogue de celui-ci.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que chaque sonde est dotée d'un système de marquage qui lui est spécifique.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que les combinaisons sonde-système de marquage mises en présence se distinguent par leur poids moléculaire.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'elles portent le même système de marquage.

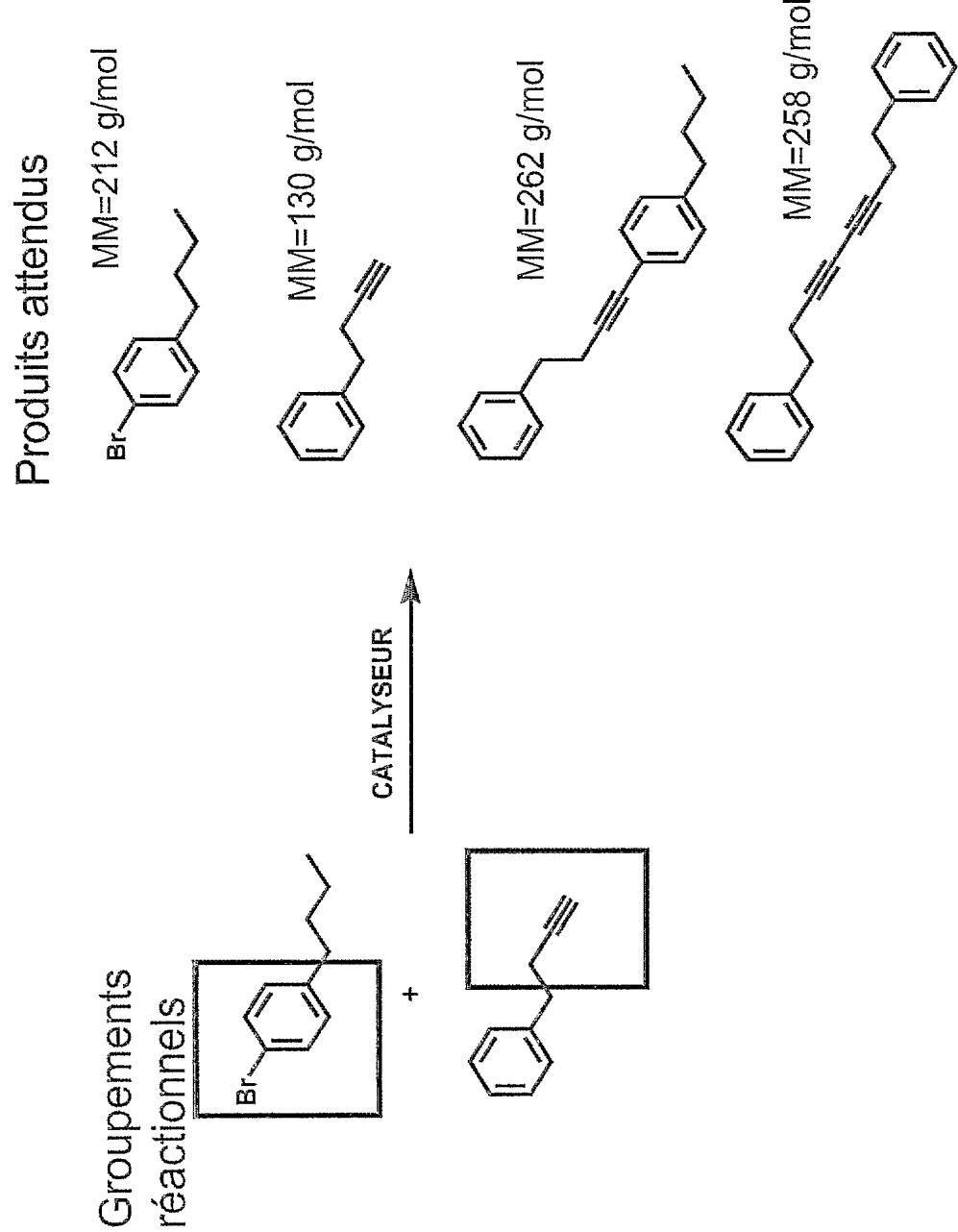
15 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'analyse en étape b) est réalisée par spectrométrie de masse.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il s'agit de la technique APPI.

20 15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que le spectromètre de masse est couplé à un dispositif de chromatographie.

1/6

1er dépôt



2/6

1er dépôt

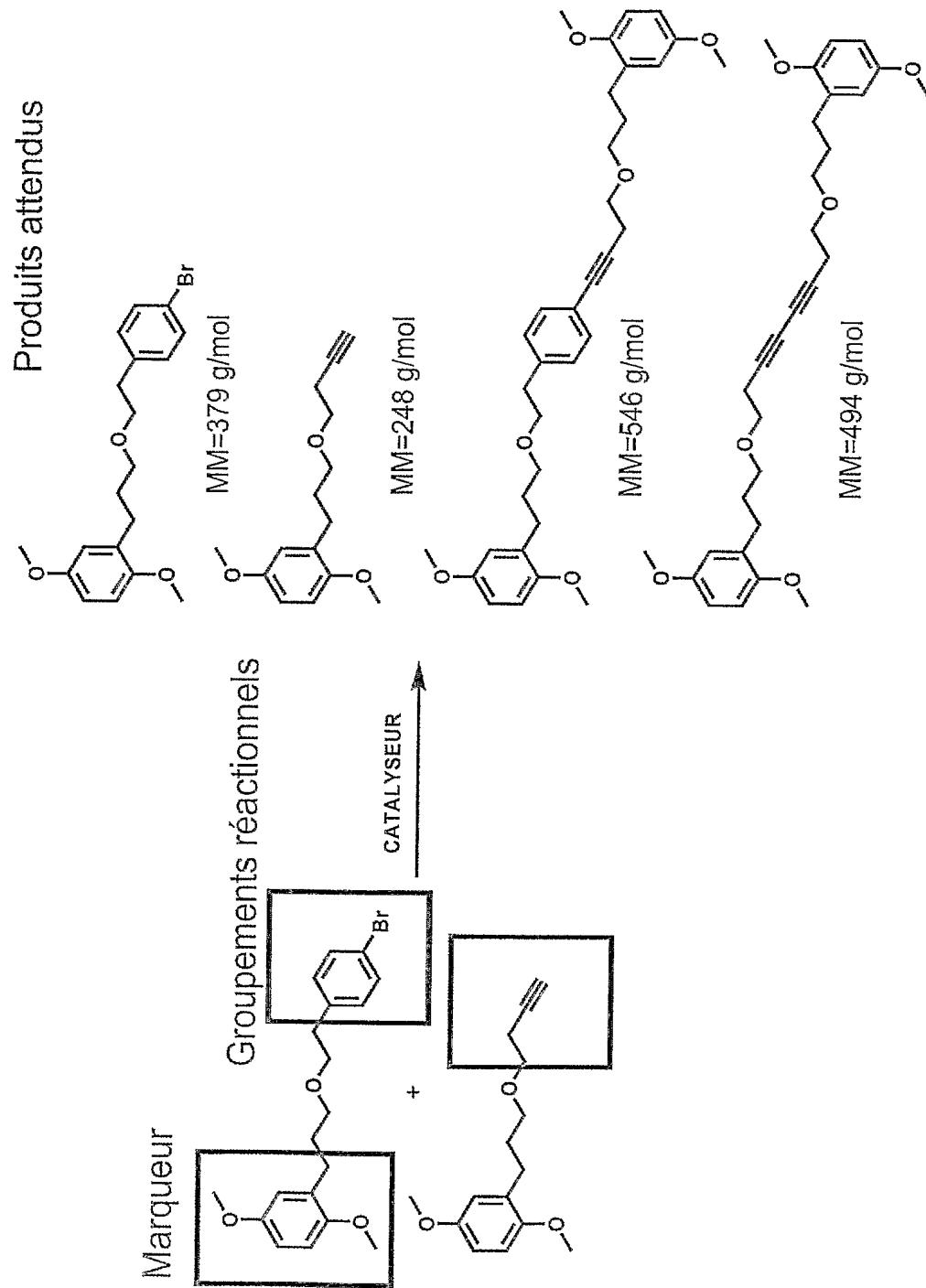


FIGURE 2

3/6

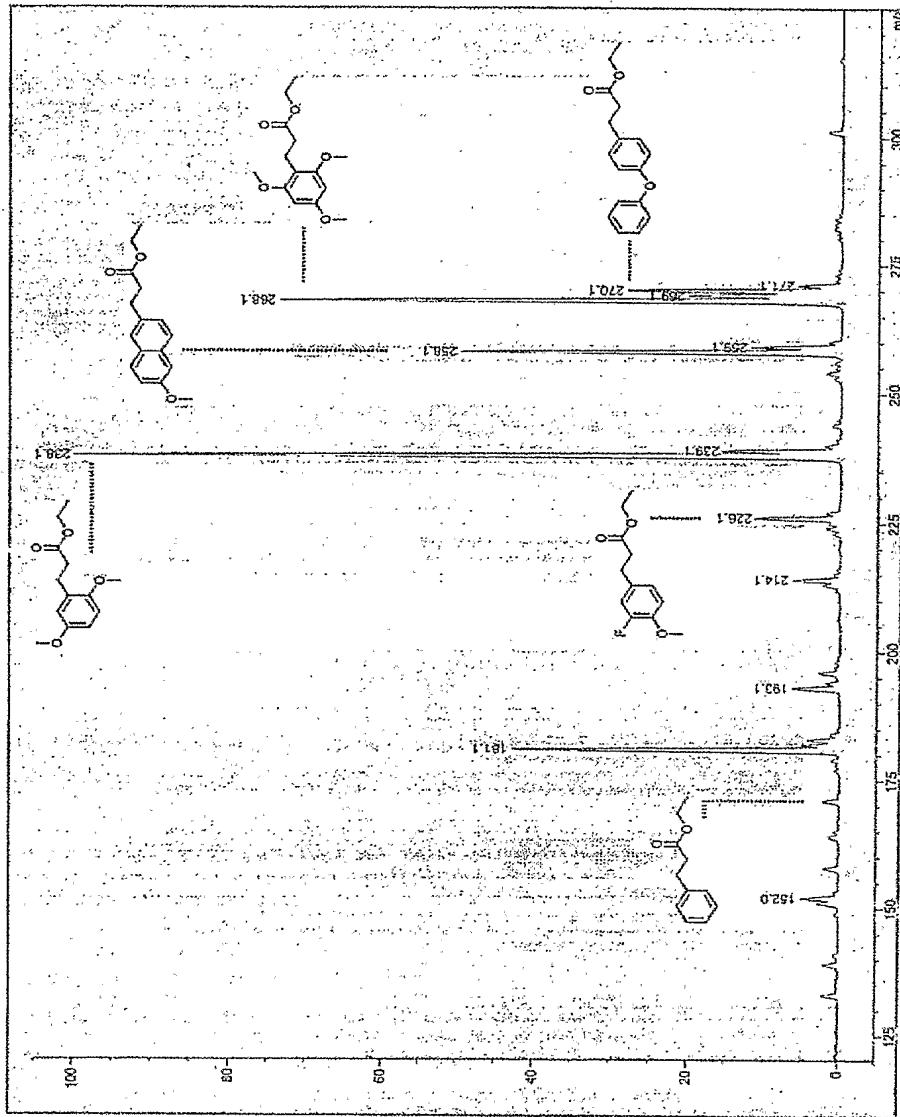


FIGURE 3

7

3/6

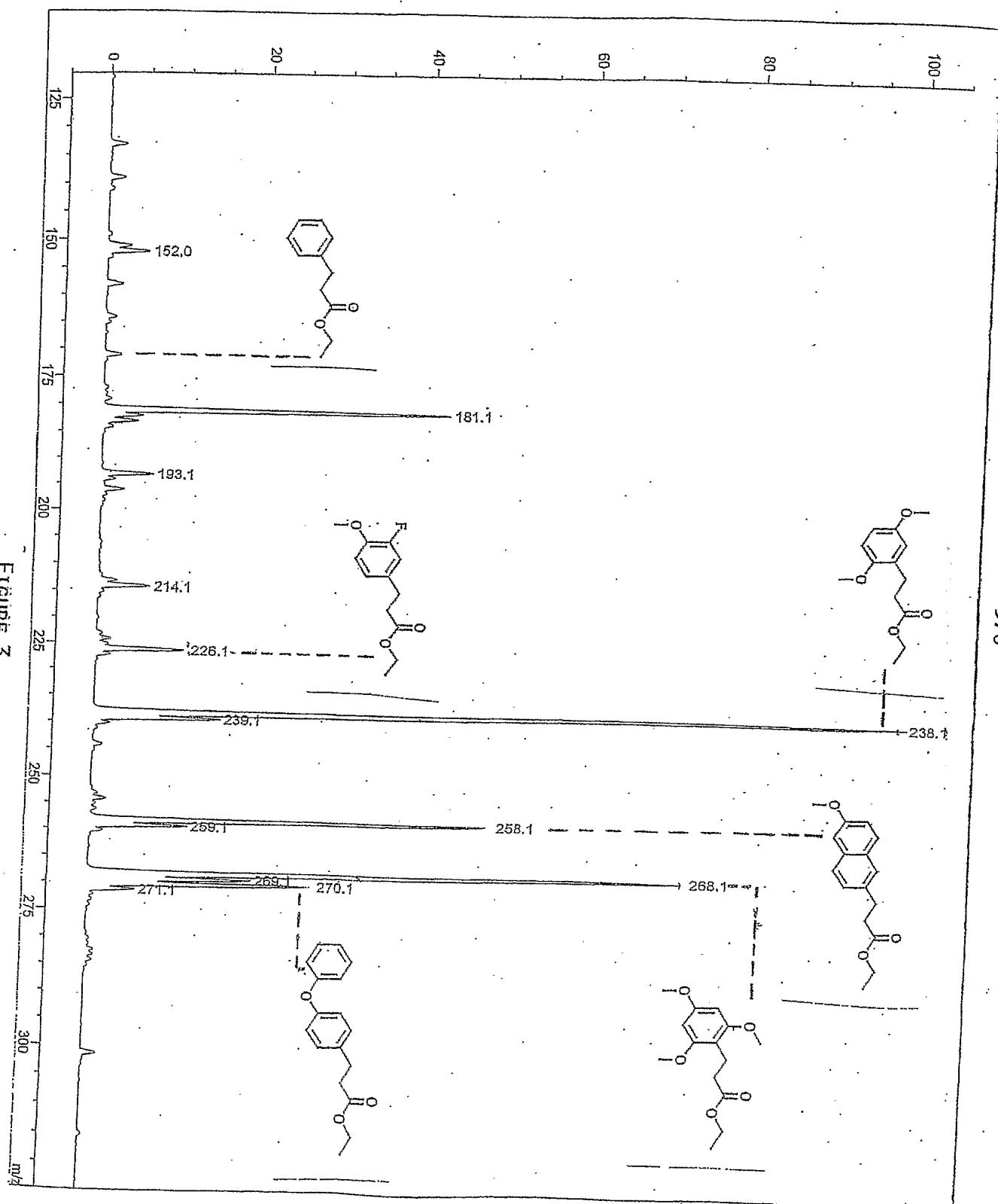


FIGURE 3

4/6

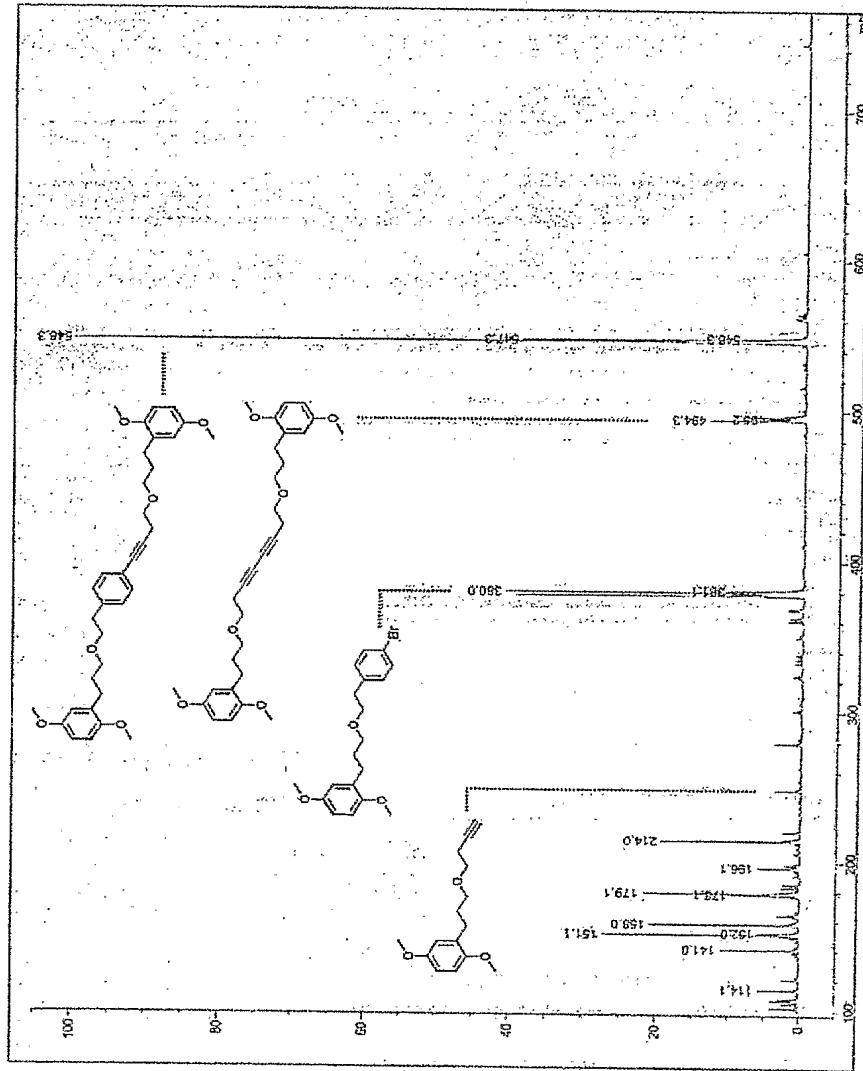


FIGURE 4

4/6

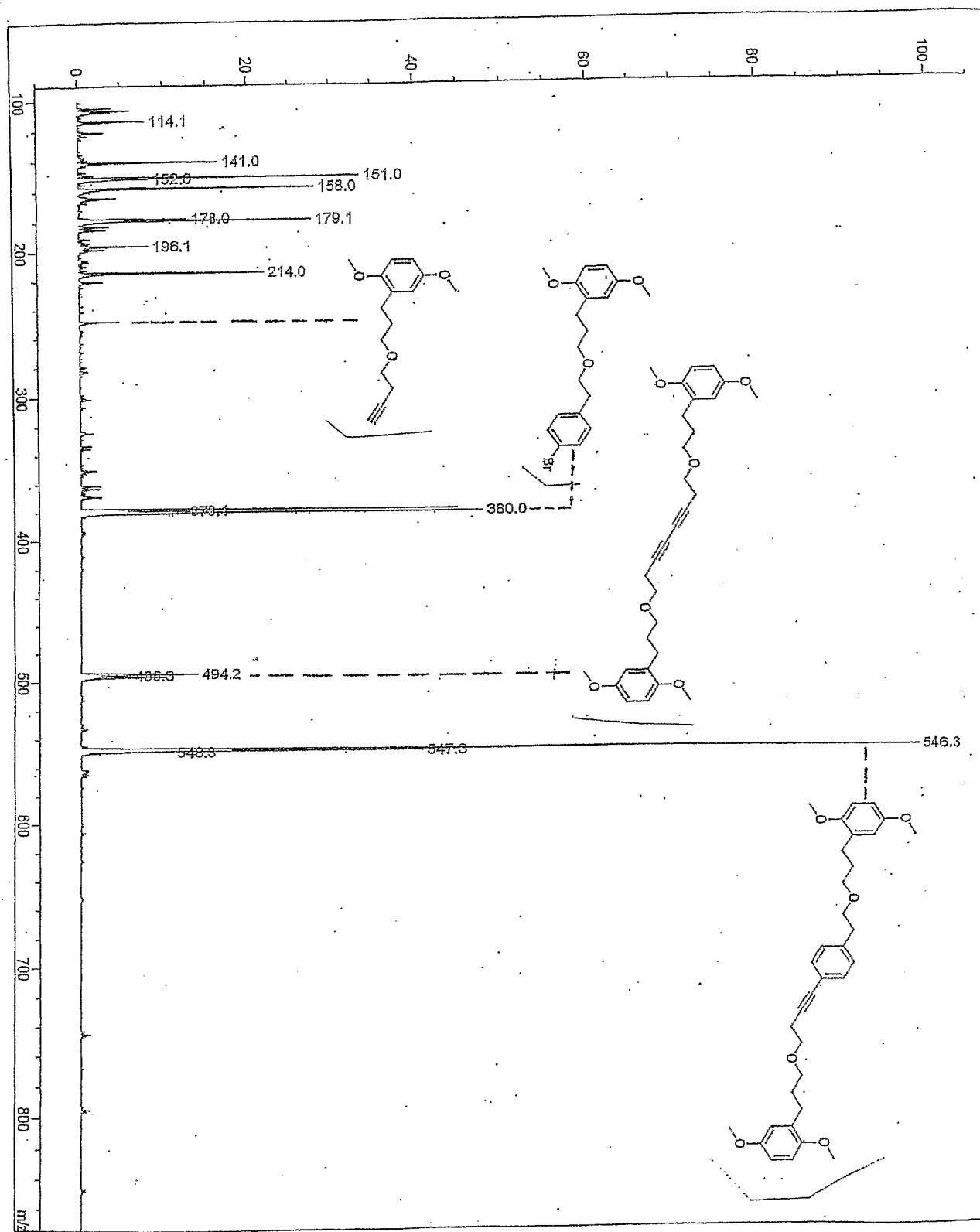


FIGURE 4

5/6

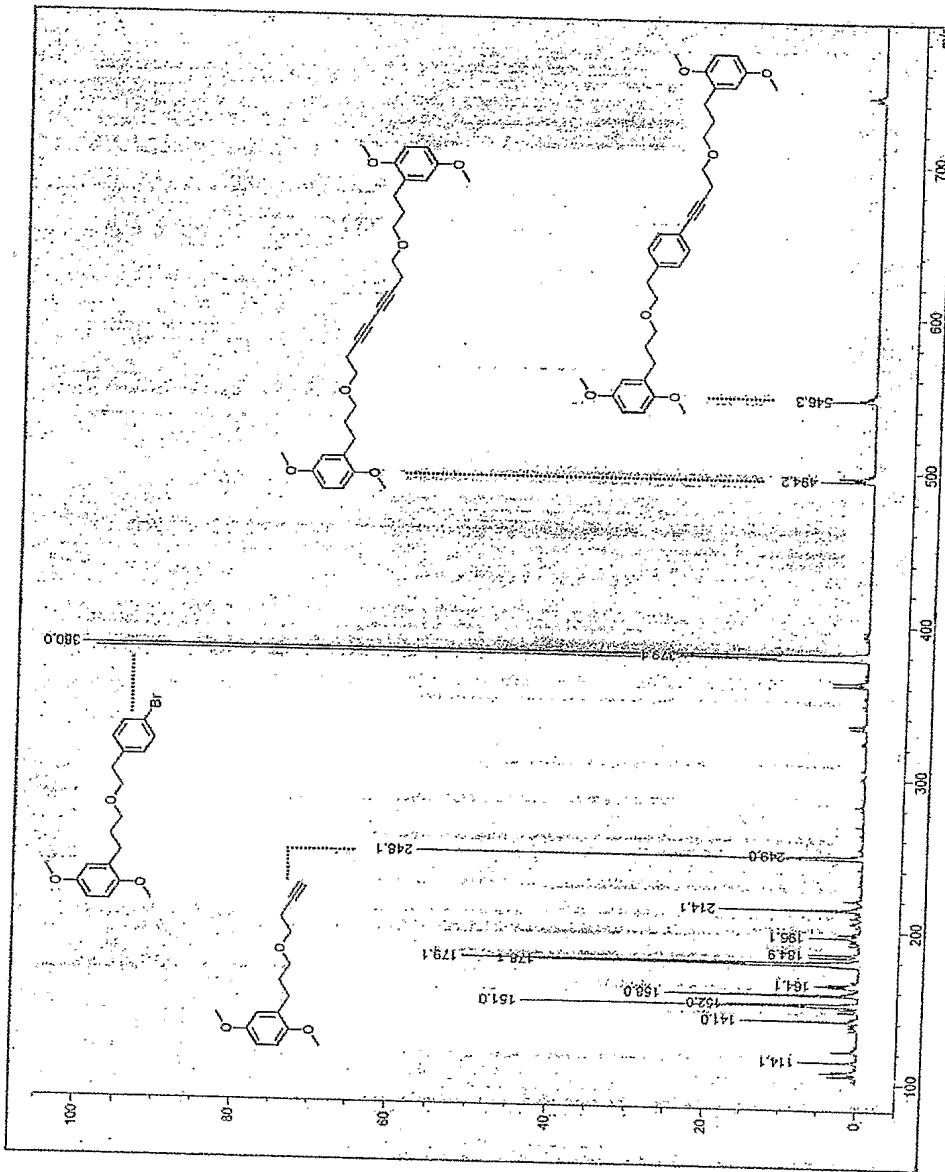


FIGURE 5

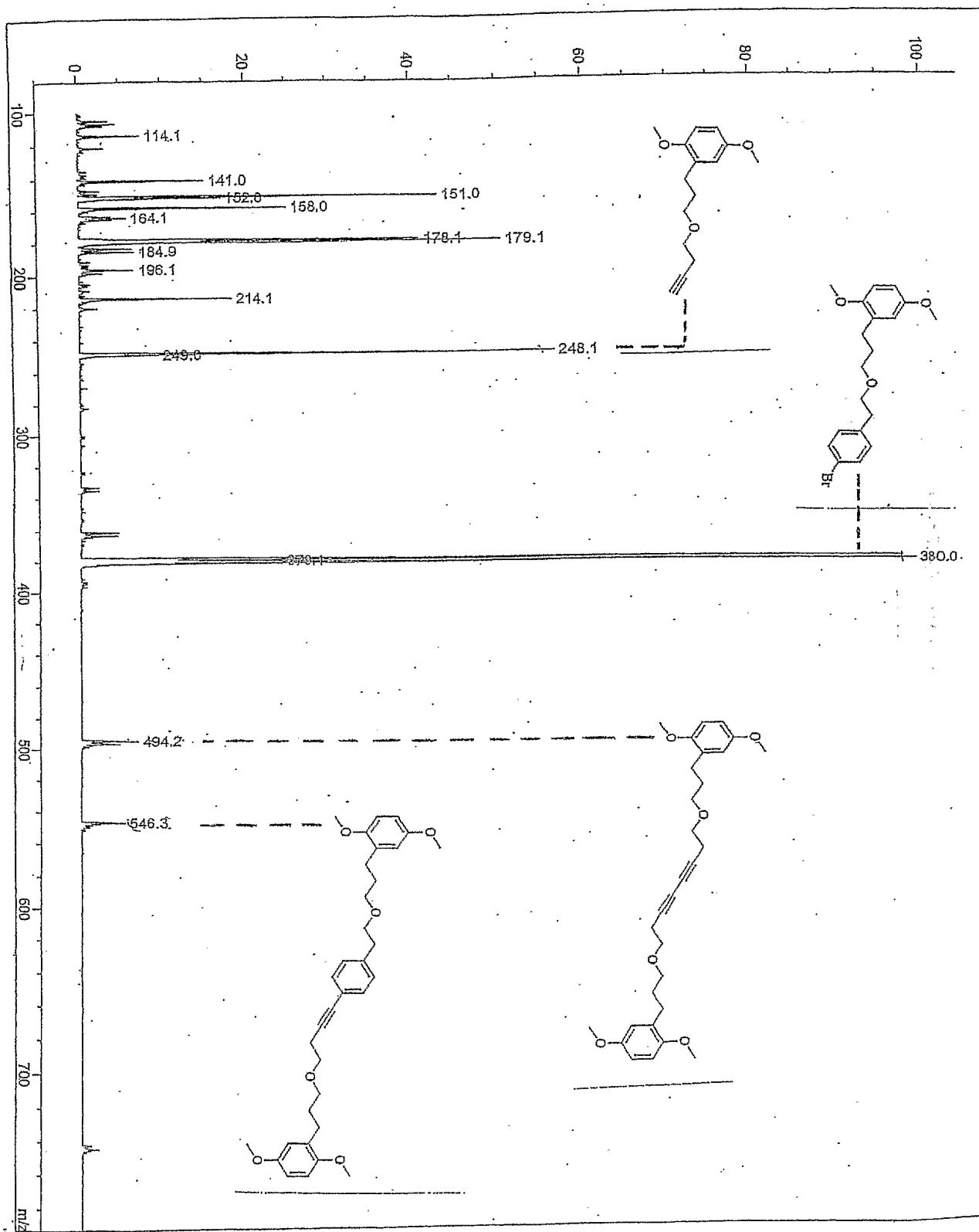


FIGURE 5

6/6

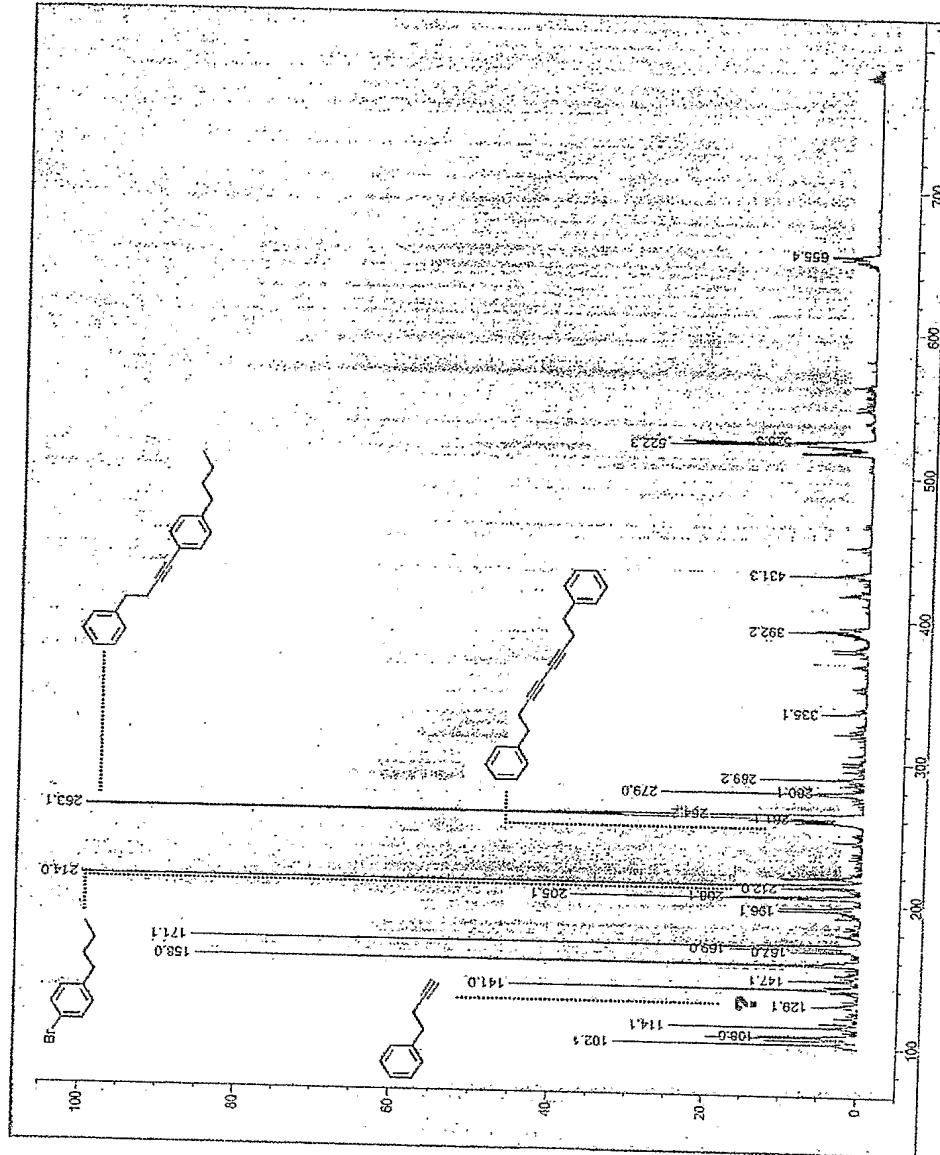


FIGURE 6

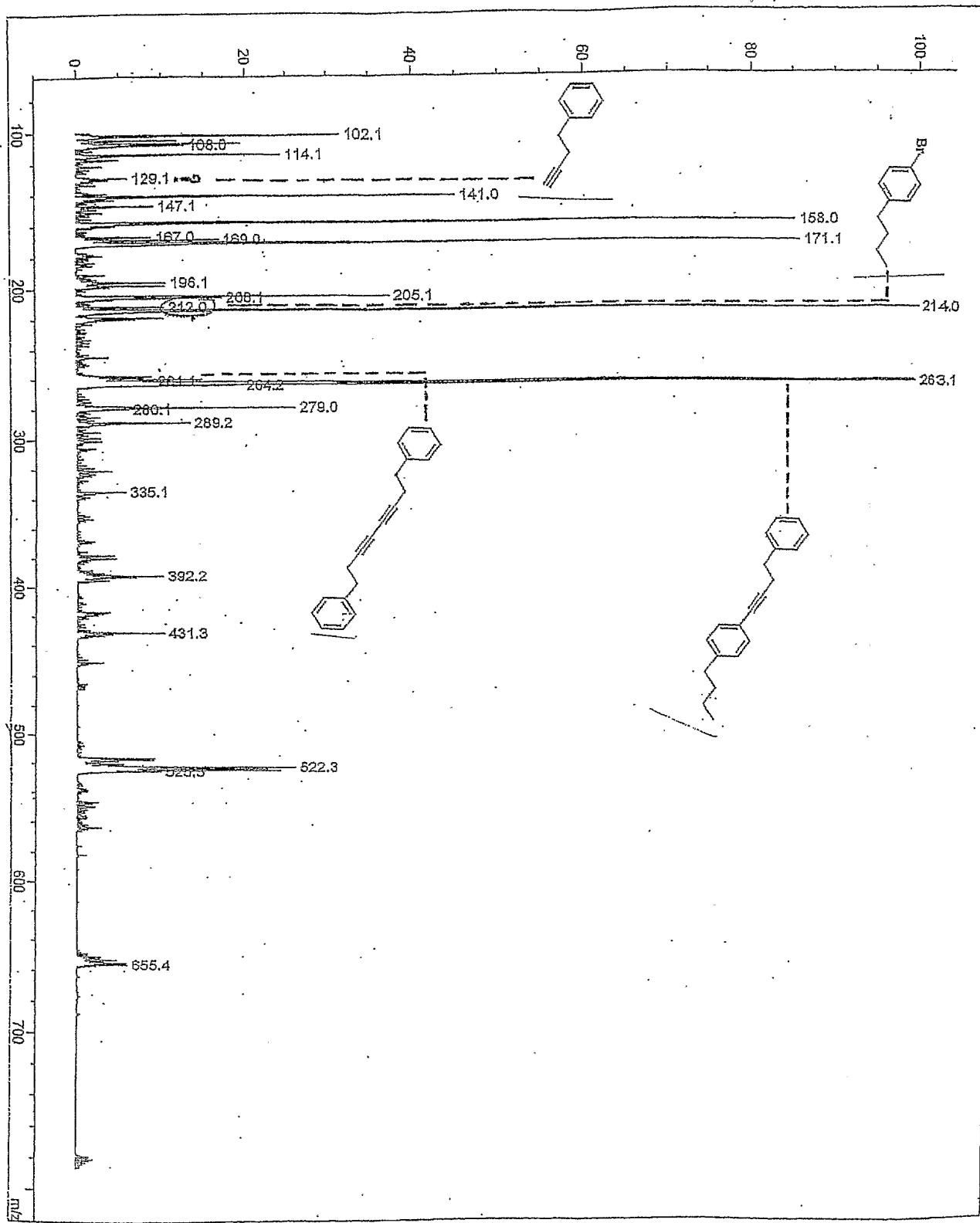


FIGURE 6



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

INV

DB 113 © W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BR37728/CR/NV/cf
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		04 50175
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Procédé utile pour caractériser la réactivité catalytique de catalyseur(s)		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
NOVALYST DISCOVERY 23 rue de Loess 67000 STRASBOURG		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		WAGNER
Prénoms		Alain
Adresse	Rue	25 quai des Bateliers
	Code postal et ville	67000 STRASBOURG
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		CATALA
Prénoms		Cédric
Adresse	Rue	2 rue Bizet
	Code postal et ville	67450 MUNDOLSHEIM
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	_____
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S)		
DU (DES) DEMANDEUR(S)		
OU DU MANDATAIRE		
(Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 31 janvier 2005 Pascale LE COUPANEC N° 98-0402		

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

PCT/FR2005/050056

